

# Recaída neurológica en perros con linfoma tratados con quimioterapia: revisión de 13 casos

## Neurologic relapse in dogs with lymphosarcoma treated with chemotherapy: a review of 13 cases

E.M. Martínez de Merlo,<sup>1,2</sup> M Portero,<sup>2</sup> J.M Costo,<sup>2</sup> L. Arconada<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Cirugía Animal

<sup>2</sup>Hospital Clínico Veterinario Complutense

Facultad de Veterinaria (UCM). Avda. Puerta de Hierro s/n 28040 Madrid

### Resumen

Se realiza un estudio retrospectivo de 13 casos de perros tratados con quimioterapia por linfoma que sufren recaída con afectación del sistema nervioso central o periférico, con el fin de describir los hallazgos encontrados y respuesta al tratamiento de los mismos. No se ha encontrado correlación estadística entre sexo, edad, estadio clínico o forma de presentación de la enfermedad neoplásica con la aparición de signos neurológicos. Sin embargo, se ha demostrado una predisposición racial a desarrollar recaídas neurológicas en perros de raza pura, y un riesgo mayor si pertenece a razas braquicéfalas. La localización neuroanatómica fue mayoritariamente intracraneal (7 casos), con menor representación de afectación medular (3 casos) o multifocal (3 casos). Los signos clínicos más frecuente fueron convulsiones, alteración de comportamiento y debilidad del tercio posterior, seguidos de dolor toracolumbar y parálisis bilateral del nervio trigémino. El análisis del líquido cefalorraquídeo se realizó en 6 pacientes; en todos ellos el diagnóstico fue de afectación secundaria del linfoma. Algunos de los casos fueron tratados frente al cuadro neurológico con diferentes alternativas, obteniendo en todos ellos una excelente respuesta inicial; pese a este dato, no se consigue un control duradero del cuadro clínico (el tiempo de remisión medio fue de 50 días).



**Palabras clave:** Cáncer; canino; terapia de rescate; razas braquicéfalas; líquido cefalorraquídeo.

**Keywords:** Cancer; canine; rescue therapy; brachycephalic breeds; cerebrospinal fluid.

*Clin. Vet. Peq. Anim.*, 2011, 31 (4): 217-224

### Introducción

El linfoma o linfosarcoma es una neoplasia maligna originada en células de origen linfoide; por ello, los órganos más frecuentemente afectados son aquellos constituidos por tejido linfoide (ganglios linfáticos y bazo, médula ósea). Sin embargo, puede implicar prácticamente cualquier tejido del organismo; de ahí que, independientemente de su localización principal, el linfoma deba considerarse siempre como una enfermedad sistémica.

El linfoma canino es la neoplasia más frecuente del sistema hemolinfático (83%); la bibliografía describe una incidencia de 13 a 24/100.000 perros-año, constituyendo entre el 7 y el 24% de todos los tumores caninos (15% de los malignos).<sup>1</sup>

En el Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC), el linfoma tiene una prevalencia de hospital de 66,86/100.000 perros-año;<sup>2</sup> constituye el 7% de to-

dos los tumores y el 11% de los malignos en la especie canina.

Existen cuatro formas anatómicas en función de su localización:<sup>1,3</sup>

- Multicéntrica, caracterizada por linfadenopatía generalizada con posible afectación hepática, esplénica o de médula ósea. En el HCVC representa el 71,2% de todos los linfomas caninos.

- Mediastínica, caracterizada por linfadenopatía mediastínica con o sin infiltración pulmonar. Es una forma muy poco frecuente en el perro; en el HCVC sólo se ha diagnosticado en el 2% de los casos.

- Digestiva, caracterizada por una infiltración del tejido linfoide del tracto gastrointestinal, con posible linfadenopatía intraabdominal. La incidencia en el HCVC es del 14,7%.

- Extranodal, con afectación a cualquier órgano o te-

\* Contacto: emerlo@vet.ucm.es



jido. Supone un 10,1% en el HCVC. Con diferencia, la forma extranodal más frecuente en el perro es la cutánea (73% de los casos).

El linfoma neurológico es poco frecuente en la especie canina. Puede aparecer como linfoma extranodal (8,3% de todos los linfomas extranodales en el HCVC) o en el curso de un linfoma multicéntrico. Cursa con una amplia variedad de signos neurológicos dependiendo de la localización y extensión de la neoplasia. En general, se distinguen tres formas clínicas:<sup>3</sup>

- Linfoma epidural aislado, que cursa con cuadros de compresión medular, más frecuentes en la zona toracolumbar.

- Linfoma del sistema nervioso central (SNC), también conocido como linfoma verdadero o neurópilo. Se caracteriza por la infiltración (única o multifocal) de meninges o encéfalo. Los signos de infiltración pueden asociarse a los secundarios al aumento de presión intracraneal.

- Linfoma de nervios periféricos: aunque menos frecuente, se han descrito casos de linfoma que afectan al sistema nervioso periférico (plexo braquial, raíces de nervios dorsales y ganglios de raíces dorsales), con o sin afectación del SNC.

Además de la infiltración primaria en SNC del linfoma,<sup>4-6</sup> se han descrito casos en los que los signos neurológicos aparecen como recaída aguda de linfomas multicéntricos en remisión tras el tratamiento quimioterápico.<sup>7-10</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado un sistema de estadificación del linfoma en perros en función de su extensión, diferenciando cinco estadios clínicos (Tabla 1).

Debido a la naturaleza sistémica de esta enfermedad, el tratamiento quimioterápico constituye, en la mayoría de los casos, la única opción. Se diferencian distintas fases en el tratamiento del linfoma:<sup>1</sup> inducción (tratamiento intensivo que pretende producir una rápida remisión de la enfermedad), mantenimiento (con el fin de

conseguir que la remisión sea lo más duradera posible; su empleo en el tratamiento del linfoma es controvertido) y reinducción (volver a iniciar el tratamiento cuando se produce una primera recaída).

Existen numerosos protocolos descritos en la bibliografía para la inducción de remisión del linfoma<sup>1,3</sup>; en el HCVC, los más utilizados son el protocolo Wisconsin-Madison (basado en administración de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona durante 17-25 semanas) y el protocolo COP (utiliza vincristina, ciclofosfamida y prednisona durante 8 semanas). El tiempo de supervivencia medio esperado varía entre ambos: 12 y 6 meses, respectivamente.<sup>1</sup>

En segundas o siguientes recaídas, para tratar de evitar los fenómenos de resistencia de las células tumorales,<sup>11,12</sup> se recomienda el empleo de terapias de rescate basadas en el empleo de agentes no usados hasta el momento. En el HCVC, habitualmente, se emplean mitoxantrona o lomustina.

El tratamiento médico de la infiltración neoplásica del linfoma en el SNC, al igual que en otros tumores sólidos primarios o secundarios, es limitado, ya que la barrera hematoencefálica (BHE) no es permeable a la mayoría de los fármacos quimioterápicos empleados.

La BHE es una estructura histológica y funcional que protege al SNC, y tiene una importancia vital en el mantenimiento de la homeostasis de las neuronas y las células gliales y en el bloqueo del acceso de sustancias tóxicas endógenas o exógenas. El endotelio capilar que constituye la BHE es permeable a sustancias necesarias para el metabolismo cerebral, como oxígeno, glucosa y aminoácidos esenciales. Un determinante básico para que una molécula pueda penetrar la BHE es su solubilidad en lípidos; de esta forma, los compuestos altamente liposolubles la atraviesan fácilmente, mientras que no lo hacen las sustancias con baja liposolubilidad o unidas altamente a proteínas.<sup>13</sup>

En medicina humana se describen múltiples fármacos capaces de cruzar la BHE, como lomustina, carmustina, cisplatino, carboplatino, temozolomida, metotrexato o ciclofosfamida. Sin embargo, las dosis utilizadas en medicina veterinaria no pueden garantizar el paso de la mayoría de los fármacos descritos; la lomustina, carmustina (agentes liposolubles) y la citarabina (agente con escasa unión a proteínas) son las únicas opciones que han demostrado capacidad para atravesar la BHE intacta y alcanzar concentraciones citotóxicas adecuadas en el SNC.<sup>14-17</sup>

El objetivo de nuestro estudio es describir los hallazgos clínicos y respuesta al tratamiento del linfoma neurológico que se desarrolla como recaída en pacientes tratados con quimioterapia por otras formas anatómicas de linfoma.

## Material y métodos

Se propone un estudio retrospectivo de pacientes, incluidos en el registro hospitalario de tumores de la consulta de oncología del HCVC, desde 1991 hasta 2010. Se identifican y seleccionan 13 pacientes caninos diagnosticados de linfoma que desarrollaron signos neurológicos durante o posteriormente al tratamiento de quimio-

**Tabla 1. Estadios clínicos del linfoma canino según la OMS**

Estadio	Características clínicas
I	Afectación de un único ganglio linfático o del tejido linfoide de un único órgano (excluyendo médula ósea)
II	Afectación de varios ganglios linfáticos, pero en un único lado del diafragma (craneal y caudal)
III	Afectación generalizada de todos los ganglios linfáticos
IV	Estadio III junto con hepatomegalia y/o esplenomegalia
V	Cualquier estadio junto con afectación de médula ósea u órganos de otros sistemas

Cada estadio se subdivide en a) sin signos clínicos asociados y b) con signos clínicos asociados.

rapia. Los criterios para la inclusión fueron ausencia de cuadro clínico neurológico en el momento del diagnóstico y ser pacientes tratados con algún protocolo quimioterápico descrito.

Se recogen datos de la reseña de cada animal (raza, sexo y edad), datos referentes a la enfermedad neoplásica (forma anatómica y estadio clínico inicial del linfoma, protocolo de tratamiento administrado y tiempo de supervivencia final), datos de la relación entre la enfermedad primaria y el desarrollo de los signos neurológicos (tipo de respuesta y fase del protocolo de quimioterapia en que se encuentran los pacientes en el momento de aparición del cuadro neurológico y tiempo transcurrido desde diagnóstico) y datos específicos de la enfermedad neurológica (signos neurológicos, localización neuroanatómica, pruebas diagnósticas, tratamiento y respuesta obtenida, tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de la misma).

Se realiza el estudio estadístico con el SPSS, versión 19 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Tras la realización de un estudio estadístico descriptivo (tablas de contingencia) para la obtención de medias, rangos y porcentajes, se realizó una comparativa de diferencias en la población mediante una prueba de ( $\chi^2$ ) chi-cuadrado de Pearson, considerando valor estadísticamente significativo para  $p < 0,005$ .

## Resultados

Los 13 pacientes que cumplían los criterios de inclusión suponen un 5,2% del total de casos de linfoma canino tratados con quimioterapia ( $n=247$ ) en el periodo de estudio. Los datos referentes a la reseña del paciente y al tumor primario se exponen en la Tabla 2.

La media de edad fue de 7 años (rango: 3-12 años), con un 38,5% de animales con edad inferior a 5 años (5/13). La distribución por sexos es homogénea con seis hembras y siete machos. Un 54% pertenecen a razas braquicefálicas (7/13).

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de linfoma multicéntrico (11/13), frente a dos casos con la forma cutánea. La estadificación según la OMS de los

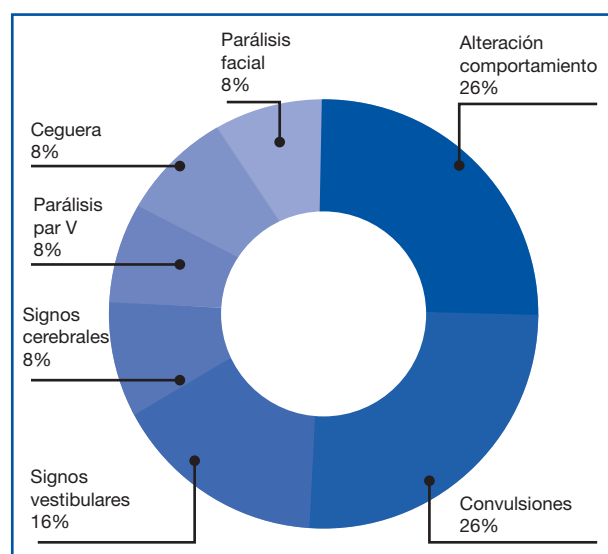


Figura 1. Prevalencia de los signos clínicos de localización intracranial.

linfomas multicéntricos mostró 5 casos en estadio III, 3 casos en IV y 3 en estadio V (los tres por uveítis de origen neoplásico, sin implicación de médula ósea).

La mayoría de los casos (11/13; 85%) se trataron con el protocolo de inducción de Wisconsin-Madison.

El momento de aparición de los signos neurológicos y su relación con la fase de tratamiento y el estado clínico del paciente se exponen en las Tablas 3 y 4.

Los pacientes se encontraban en diferentes fases del tratamiento (3 casos en inducción, 4 en reinducción, 3 en mantenimiento y 3 en rescate), con diferentes tipos de respuesta en el momento de la aparición de los signos neurológicos (completa: 5 casos; parcial: 2; enfermedad estable: 2; enfermedad progresiva: 4).

El tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico de linfoma hasta la aparición de los signos neurológicos fue de 334,23 días, con un rango entre 35 y 1288 días.

Tabla 2. Características de los pacientes y del tumor primario

Caso	Raza	Sexo	Edad (años)	Forma anatómica	Estadio clínico	Protocolo de tratamiento
1	Bulldog Inglés	H	8	MC	III	WM
2	Bulldog Francés	H	3	MC	IV	WM
3	Basset Hound	M	10	MC	III	COP
4	Mestizo	H	5	MC	V	WM
5	Cocker Spaniel	H	7	MC	IV	WM
6	Cocker Spaniel	M	4	MC	III	WM
7	Carlino	H	5	MC	III	WM
8	Boxer	H	12	C		COP
9	Dogo Burdeos	M	5	MC	IV	WM
10	Pittbull	M	8	MC	III	WM
11	Bulldog Inglés	M	8	MC	V	WM
12	Cocker Spaniel	M	7	MC	V	WM
13	WHWT	M	10	C		WM

H= Hembra; M= Macho; WHWT= West Highland White Terrier; MC= Linfoma Multicéntrico; C= Linfoma Cutáneo; WM= Wisconsin- Madison, COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona)

**Tabla 3. Situación del linfoma primario en el momento de aparición de los signos neurológicos, tratamiento administrado y respuesta al mismo**

Caso	Raza	Fase Ciclo	Situación Linfoma	Tratamiento (nº dosis)	Respuesta tratamiento
1	Bulldog Inglés	Inducción	EP	Lomustina (2)	RC
2	Bulldog Francés	Reinducción	EE	-	-
3	Basset Hound	Reinducción	EE	-	-
4	Mestizo	Rescate	EP	-	-
5	Cocker Spaniel	Rescate	RP	Vincristina (1)	RC
6	Cocker Spaniel	Mantenimiento	RC	-	-
7	Carlino	Inducción	EP	Citarabina (1)	RC
8	Boxer	Mantenimiento	EP	-	-
9	Dogo Burdeos	Inducción	RC	Lomustina (3)	RC
10	Pittbull	Reinducción	RP	Citarabina (1)	RC
11	Bulldog Inglés	Reinducción	RC	Lomustina (1)	RC
12	Cocker Spaniel	Rescate	RC	Mitoxantrona (2)	RC
13	WHWT	Mantenimiento	RC	Citarabina (2)	RC

WHWT= West Highland White Terrier; RC= Respuesta completa; RP= Respuesta parcial; EE= Enfermedad estable; EP= Enfermedad progresiva

**Tabla 4. Tiempo de aparición de los signos neurológicos y tiempo de supervivencia final**

Caso	Raza	T1 (días)	T2 (días)	TS (días)
1	Bulldog Inglés	75	45	120
2	Bulldog Francés	240	2	242
3	Basset Hound	240	8	248
4	Mestizo	476	2	478
5	Cocker Spaniel	305	39	344
6	Cocker Spaniel	600	8	608
7	Carlino	75	135	210
8	Boxer	370	4	374
9	Dogo Burdeos	35	65	90
10	Pittbull	220	16	236
11	Bulldog Inglés	49	23	72
12	Cocker Spaniel	364	44	408
13	West Highland White Terrier	1288	32	1320
<i>Tiempos medios supervivencia</i>		<i>334,23</i>	<i>32,53</i>	<i>367,77</i>

TS= tiempo total de supervivencia; T1= tiempo de aparición signos neurológicos; T2= tiempo de supervivencia tras aparición signos neurológicos

Los signos clínicos neurológicos desarrollados por los pacientes se muestran en las Tablas 5 y 6. La neurolocalización más frecuente fue la intracraneal (7 de 13 casos) seguida de la medular (3 casos) y multifocal (3 casos).

De los siete casos con localización intracraneal (Fig. 1, Tabla 6), en uno de ellos (caso 1) fue únicamente de tronco encefálico. El resto de los casos presentaron signos compatibles con lesión cerebral (casos 2, 3, 6, 9, 10 y 13). De estos 6 casos, uno de ellos presentó, además, afectación de tronco encefálico (caso 9) y otro afectación conjunta cerebral, cerebelar y de tronco encefálico (caso 2).

En 6 casos se realizaron pruebas diagnósticas que confirmaron el diagnóstico de linfoma neurológico (Tabla 6). La técnica diagnóstica empleada en todos estos casos

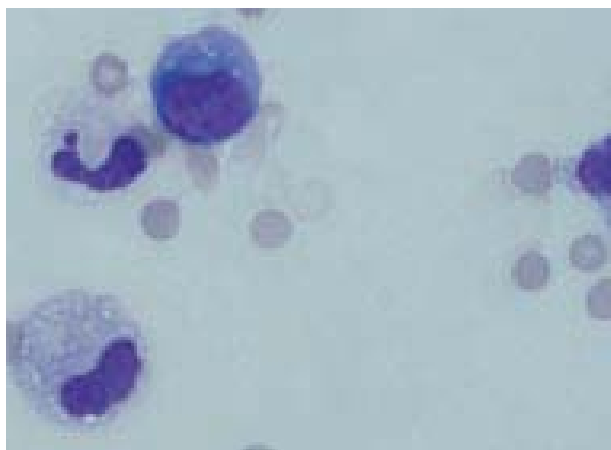
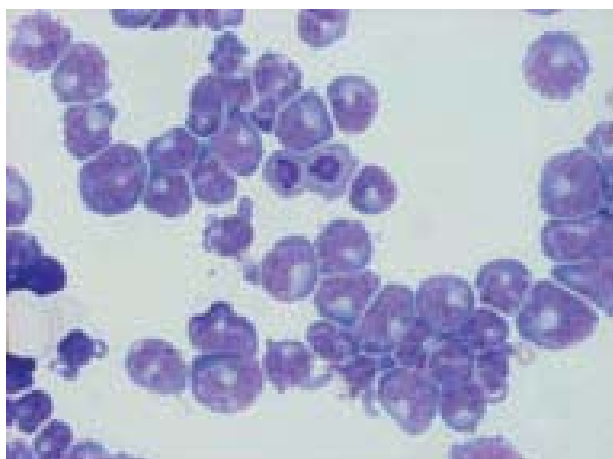
fue el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) (Figs. 2 y 3); sólo en un paciente (caso 10) se realizó una resonancia magnética. En el resto de pacientes, los propietarios rehusaron realizar pruebas diagnósticas.

Cinco pacientes fueron eutanasiados inmediatamente después del diagnóstico; en 8 pacientes, los propietarios optaron por tratamiento quimioterápico con lomustina (3 casos), citarabina (3 casos), vincristina o mitoxantrona (1 caso). Todos ellos mostraron respuesta completa al tratamiento, con desaparición de los signos neurológicos.

El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico del cuadro clínico neurológico hasta el fallecimiento del paciente fue de 33 días. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes tratados fue de 50 días (23-135 días).

**Tabla 5. Signos clínicos asociados a afectación secundaria neurológica en el curso de linfoma**

Signos	Número de casos
Convulsiones	4
Debilidad extremidades posteriores	4
Alteración del comportamiento	4
Parálisis bilateral par V	3
Dolor toracolumbar	3
Síndrome vestibular	2
Parálisis par XII	2
Ceguera	1
Signos cerebelares	1
Parálisis facial	1
Dolor cervical	1

**Figura 2.** Imagen citológica del LCR del caso 4; se observan abundantes hematíes, tres células mononucleares activadas a macrófagos y un linfoblasto, célula de núcleo redondeado y citoplasma intensamente basófilo. (May Grünwald Giemsa x 100)**Figura 3.** Imagen citológica del LCR del caso 5; se observan numerosos linfoblastos, uno de ellos en mitosis (zona central). Es frecuente que los linfoblastos en LCR presenten núcleos lobulados o en trébol. (May Grünwald Giemsa x 40).

## Discusión

En la literatura se encuentran referencias bibliográficas que describen la afectación secundaria del sistema nervioso en el curso del linfoma canino.<sup>7-10,18,19</sup> Sin embargo, en conocimiento de los autores, este es el estudio más extenso que refleja recaídas neurológicas en animales en tratamiento quimioterápico por linfoma en los últimos 25 años.

La mayoría de los trabajos publicados describen recaídas de linfoma multicéntrico con afectación neurológica, pero sólo se conoce un caso en la bibliografía de otra presentación clínica (linfoma cutáneo epiteliotrópico).<sup>19</sup> En nuestro estudio once casos (84,6%) fueron diagnosticados de la forma multicéntrica, frente a dos casos con la forma cutánea (15,3%), ambos de tipo epiteliotrópico. A pesar de que el inmunofenotipo del linfoma se considera un importante factor pronóstico,<sup>1</sup> en la mayoría de nuestros pacientes no se determinó dicho parámetro, lo que no ha permitido establecer una posible correlación entre el desarrollo de los signos neurológicos y el fenotipo.

En nuestro estudio, una amplia mayoría de casos pertenecen a razas puras. Comparando nuestro tipo de paciente con la población general de perros con linfoma del HCVC, observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la distribución racial. Es significativo que en la población general, un 20,7% correspondan con mestizos, mientras que en este estudio, sólo un paciente (7,7%) no pertenece a una raza pura. Otro hallazgo significativo es que las razas braquicéfalas constituyen un 21,5% de la población general (siendo la raza Bóxer la de mayor incidencia, con un 8,6%, mientras que el 12,9% corresponde al total de resto de razas), pero en nuestra serie de casos, la población braquicéfala diferente al Bóxer constituye un 46,2%. Ambos hechos parecen indicar una predisposición racial a sufrir recaídas neurológicas secundarias al linfoma en perros de raza pura y un mayor riesgo de padecerlas si pertenece a una raza braquicéfala. No hemos encontrado diferencias significativas respecto a otras razas. En la literatura no se incluyen referencias a estos hallazgos.

Respecto a la edad, un 17,3% de la población general de pacientes con linfoma en el HCVC son animales menores o iguales a 5 años; la media es de 8,5 años. En nuestro estudio, la media de edad es ligeramente inferior (7 años) con un porcentaje superior de animales relativamente jóvenes (38,5%), aunque no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,074$ ). No se han encontrado referencias de una elevada incidencia de presentación de afectación neurológica secundaria al linfoma en animales jóvenes, aunque uno de los estudios sí describe un elevado número de casos de linfoma neurológico primario en perros de edades inferiores a cinco años.<sup>7</sup>

En las series de casos de linfoma de SNC presentadas por Rosin en 1982<sup>7</sup> y Couto en 1984,<sup>8</sup> se describen varios casos de perros con infiltración neurológica a los 4, 10, 12, 16 y 18 meses de iniciar el tratamiento quimioterápico en pacientes sin afectación neurológica en el

Tabla 6. Signos clínicos y localización del problema neurológico. Resultados de las pruebas diagnósticas

Caso	Raza	Signos	Localización	LCR PT (mg/dl)	LCR RCN/ $\mu$ l y (%)	IRM	Histopatología
1	Bulldog Inglés	Parálisis bilateral par V	Intracraneal (TE)	ND	ND	ND	ND
2	Bulldog Francés	Temblores intencionales Hipermetría Síndrome vestibular Convulsiones	Intracraneal (C+ TE+CB)	ND	ND	ND	ND
3	Basset Hound	Depresión Adinamia Desorientación Pressing Ceguera cortical	Intracraneal (C)	30	15,5 cels/ $\mu$ l (70-80% linfobl) Mitosis atípicas numerosas	ND	Infiltración neoplásica perivascular multifocal a nivel cerebral
4	Mestizo	Dolor lumbar	Medular	100	Hematorraquis 180 cels/ $\mu$ l (25% linfobl) Mitosis atípicas ocasionales	ND	Masa epidural constituida por células linfoides con osteolisis de la 5ª vértebra lumbar
5	Cocker Spaniel	Parálisis bilateral par V Parálisis par XII Debilidad EEPP Paraparesia NMI	Multifocal (TE + Medular)	ND	10.240 cels/ $\mu$ l (90% linfobl) Mitosis atípicas numerosas	ND	Infiltración difusa SNC por linfoblastos neoplásicos
6	Cocker Spaniel	Agresividad Intranquilidad	Intracraneal (C)	30	708 cels/ $\mu$ l (80% linfobl) Mitosis atípicas numerosas	ND	Manguitos perivasculares en SNC infiltrados por células linfoides tumorales
7	Carlino	Monoparesia Debilidad EEPP	Medular	ND	ND	ND	ND
8	Boxer	Dolor cervical Dolor toracolumbar Convulsiones	Multifocal (C + Medular)	ND	ND	ND	ND
9	Dogo Burdeos	Ataxia Nistagmo Síndrome Vestibular Parálisis facial Agresividad	Intracraneal (TE + C)	30	1cel/ $\mu$ l (100 % linfobl)	ND	ND
10	Pittbull	Convulsiones	Intracraneal (C)	ND	Abundantes linfobl	Realce meningeo	ND
11	Bulldog Inglés	Parálisis bilateral par V Parálisis par XII Debilidad EEPP	Multifocal (TE+ Medular)	ND	ND	ND	ND
12	Cocker Spaniel	Dolor lumbar Debilidad EEPP Atonía anal	Medular	ND	ND	ND	ND
13	West Highland White Terrier	Convulsiones	Intracraneal (C)	ND	ND	ND	ND

SNC= Sistema Nervioso Central; EEPP= Extremidades posteriores; CB= Cerebelo; TE= Tronco encefálico; C= Cerebral; NMI= Motoneurona inferior; LCR PT(mg/dL) = Líquido cefalorraquídeo. Proteínas totales (mg/dL); LCR RCN/ $\mu$ l – (%)= Líquido cefalorraquídeo. Recuento células nucleadas/  $\mu$ l – porcentaje; IRM= Imagen resonancia magnética; ND= No disponible



momento del diagnóstico, por lo que se apunta a que un largo tiempo de supervivencia favorece el desarrollo del cuadro neurológico. Nuestros casos presentan una gran variabilidad respecto al momento de presentación del cuadro neurológico. Siete casos (54%) igualan o exceden el tiempo de supervivencia medio establecido para su protocolo terapéutico, lo que coincide con lo descrito en los artículos mencionados; pero en seis casos (46%) el cuadro neurológico aparece en fases iniciales de tratamiento (en algunos casos en protocolos de inducción) al poco tiempo del diagnóstico. Consideramos significativo que este último grupo esté constituido por las razas braquicefálicas diferentes al Bóxer. No se han encontrado referencias en la bibliografía que describan este hecho.

Los signos clínicos neurológicos observados con mayor frecuencia (Tabla 5) son convulsiones, alteraciones del comportamiento y debilidad del tercio posterior, seguidos de dolor toracolumbar y parálisis bilateral del trigémino. En el estudio de JM Snyder,<sup>17</sup> en el cual se analizan 177 casos de perros con neoplasias intracraneales secundarias, 21 secundarias a linfoma, el signo clínico más frecuente fue convulsiones, lo que coincide con nuestra serie; este hecho también se confirma en estudios anteriores.<sup>7,8</sup> Sin embargo, el resto de los signos descritos en los estudios antes citados, incluido el de Snyder, no muestran concordancia con lo hallado en nuestros casos. En dichos estudios, se observa síndrome vestibular, alteraciones del comportamiento y ceguera cortical; en nuestros casos, las alteraciones del comportamiento sí se encuentran entre los signos más frecuentes, pero no el síndrome vestibular ni la ceguera. Sin embargo, si consideramos sólo los casos con localización intracraneal, como en el estudio de Snyder, podemos observar que los signos más frecuentes presentes en la localización intracraneal son las alteraciones del comportamiento y las convulsiones, seguidos de signos vestibulares, de forma similar a los estudios antes descritos. Sin embargo, la ceguera cortical junto con parálisis facial, parálisis bilateral par V (parálisis del trigémino) y signos cerebelares (hipermetría y temblor de intención) son los signos neurológicos menos frecuentes (Fig. 1).

De los tres casos que presentaron alteraciones a nivel medular, uno de ellos (caso 4) sólo presentó dolor lumbar, otro (caso 7) sólo debilidad del tercio posterior y el tercero (caso 12) presentó ambos signos conjuntamente (dolor lumbar y debilidad tercio posterior) unido a atonía anal.

En cuanto a los signos neurológicos de los pacientes con localización multifocal cabe destacar que, dos de los tres casos (caso 5 y 11), presentaron los mismos signos clínicos de tronco encefálico y alteración medular (parálisis bilateral del trigémino, parálisis del nervio hipogloso y debilidad del tercio posterior). El caso restante presentó signos clínicos cerebrales y medulares (convulsiones y dolor cervical y toracolumbar).

Aunque no todos los propietarios autorizaron la realización de pruebas que confirmasen la sospecha clínica de afectación neurológica secundaria al linfoma, la respuesta favorable al tratamiento administrado en dichos casos nos permite considerar altamente probable el diagnóstico presuntivo.

El examen del LCR es fundamental en el protocolo diagnóstico de un gran número de enfermedades neurológicas del SNC y en algunas del periférico. En diversos procesos patológicos (entre los que se incluye el linfoma) se producen alteraciones en la composición del LCR a nivel celular y proteico.<sup>20</sup>

En 6 de los 13 casos descritos (casos 3, 4, 5, 6, 9 y 10) se realizó un estudio del LCR mediante punción en cisterna magna y en todos ellos se observó la presencia de linfoblastos (Figs. 2 y 3) y aumento de proteínas, lo que confirmó el diagnóstico. Este hecho hace que el examen de LCR sea una prueba básica en pacientes que padezcan linfoma con sospecha de afectación neurológica secundaria.

La vincristina es un alcaloide de la vinca usado habitualmente en el tratamiento de neoplasias y enfermedades inmunomediadas en humanos y animales. Estos agentes quimioterápicos pueden causar una polineuropatía axonal supeditada a la dosis. Los signos clínicos observados son indicativos de una neuropatía sensorial o sensitivo-motora; la cual, en algunos casos, se acompaña de disfunciones en el sistema nervioso autónomo.

Estos efectos neurotóxicos son habituales en medicina humana, pero poco frecuentes en medicina veterinaria; de hecho, en la bibliografía sólo hay dos casos confirmados de neurotoxicidad asociada al uso de vincristina en el perro.<sup>21,22</sup>

Los trece casos expuestos en el presente artículo recibieron en alguna etapa del protocolo quimioterápico la administración de vincristina. Todos los casos, excepto uno, (caso 13) desarrollaron signos neurológicos incluidos dentro de los posibles efectos neurotóxicos de la vincristina descritos en medicina humana. La confirmación diagnóstica de infiltración neoplásica en el sistema nervioso en 6 de ellos (casos 3, 4, 5, 6, 9 y 10) descarta que los signos neurológicos fuesen originados por el tratamiento con vincristina. Así mismo, la resolución completa de los signos neurológicos tras la administración de lomustina o citarabina (agentes quimioterápicos que atraviesan la BHE) en los casos 1, 7 y 11 hace poco probable que estos signos sean derivados del uso de vincristina, aún cuando no disponemos de confirmación diagnóstica de la afectación neurológica. La respuesta favorable de los casos 5 y 12 al tratamiento con vincristina y mitoxantrona, respectivamente, indica también que es poco probable que los signos neurológicos sean ocasionados por la propia vincristina.

La integridad de la BHE justifica que el SNC se defina como un "santuario" para las células tumorales, ya que la mayor parte de los fármacos quimioterápicos empleados en el tratamiento del linfoma no la atraviesan, lo que explica el desarrollo de recaídas neurológicas en perros con linfoma en remisión durante el tratamiento.

En nuestro estudio, seis perros fueron tratados con lomustina o citarabina, fármacos capaces de atravesar la BHE intacta y alcanzar concentraciones citotóxicas adecuadas en el SNC; todos presentaron una respuesta inicial favorable al tratamiento, lo cual asegura que ambas opciones son una buena alternativa terapéutica.

La integridad de la BHE puede verse alterada en situaciones de hipoxia, isquemia, traumatismo craneo-

encefálico, procesos inflamatorios, procesos degenerativos y neoplasias. Esta pérdida de integridad origina un aumento de la permeabilidad que permite el paso de moléculas que en condiciones normales no podrían hacerlo, aunque su distribución y su efectividad son impredecibles.<sup>23</sup>

Un dato relevante es la respuesta satisfactoria de los casos 5 y 12 a la administración de vincristina y mitoxantrona, respectivamente. Ambos son fármacos con alta unión a proteínas (75% y 78%), incapaces de atravesar la BHE íntegra. Es probable que el aumento de permeabilidad producido por la propia infiltración neoplásica explique su efecto inesperado.

Aunque todos los pacientes tratados experimentaron una resolución completa del cuadro neurológico, los tiempos de remisión son extremadamente cortos (media de 50 días, rango 23-135). Este dato coincide con

los aportados por la bibliografía, donde los tiempos de remisión son breves.<sup>8,10</sup>

Finalmente se puede concluir que el linfoma neurológico, como recaída de otras formas de linfoma en tratamiento quimioterápico, es un proceso poco frecuente, pero que implica un pronóstico muy negativo (indicador de mortalidad temprana). Se observa una predisposición en razas puras, fundamentalmente braquicefálicas, que son las que desarrollan los cuadros de forma más aguda y grave. En otras razas, suele manifestarse cuando se consiguen largos periodos de supervivencia. El estudio del LCR constituye una herramienta esencial para el diagnóstico de la infiltración neoplásica del sistema nervioso. Aunque la respuesta inicial al tratamiento con fármacos capaces de atravesar la BHE es favorable, los tiempos de remisión y, por tanto, de supervivencia, son muy cortos.

## Summary

A retrospective study of 13 cases of dogs treated with chemotherapy for lymphosarcoma that suffered relapse with central or peripheral nervous system involvement was performed in order to describe findings and response to treatment. No statistical correlation was found between sex, age, clinical stage or presentation of neoplastic disease with the onset of neurological signs. However, the study indicates a racial predisposition to suffer neurologic relapse in pure breed dogs, and an increased risk in brachycephalic breed. Neuroanatomical location was mainly intracranial (7 cases) whereas spinal cord involvement (3 cases) and multifocal location (3 cases) occur less commonly. The most common presenting neurological signs were seizures, abnormal behavior and hind limb weakness, followed by thoracolumbar pain and bilateral trigeminal nerve paralysis. Cerebrospinal fluid analysis was performed in 6 patients; all of them were diagnosed of secondary involvement lymphoma. Some cases were treated with specific therapeutic agents for neurologic symptoms and all of them had an excellent initial response; despite this fact, long-lasting control of symptoms is not achieved, with an average remission time of 50 days.

## Bibliografía

- Vail DM y Young KM: Canine lymphoma and lymphoid leukemia. En Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Saunders, 2007; 699-733
- Pérez Díaz, C.: Análisis del registro de tumores del Hospital Clínico Veterinario de la UCM (1991-2003).- Tesis doctoral, UCM, 2005
- Couto GC: Linfoma en perros y gatos. En Nelson RW y Couto GC: Medicina Interna de Pequeños Animales, Mosby, 2010; 1174-1186
- Lefbom BK y Parker GA: Ataxia associated with lymphosarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1995; 207: 922-923
- Long SN, Johnston PEJ y Anderson, TJ: Primary T-cell lymphoma of the central nervous system in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 2001; 218: 719-722
- Umemura T, Kawaminami A, Goryo, M y Itakura, C: Primary lymphosarcoma of the brain in a dog. *Nippon Juigaku Zasshi*, 1987; 49: 169-171
- Rosin A: Neurologic disease associated with lymphosarcoma in ten dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 50-53
- Couto CG, Cullen, J, Pedroia, V y Turrel, JM: Central nervous system lymphosarcoma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184 (7): 809-813
- Dhaliwal RS, Kitchell, BE y Messick, JB: Canine lymphosarcoma: clinical features. *Comp Cont Educ Pract*, 2003; 25: 572-581
- Pfaff AD, March PA y Fishman C: Acute bilateral trigeminal neuropathy associated with nervous system lymphosarcoma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2000; 36: 57-61
- Moore AS, Ogilvie GK, Ruslander D et al: Evaluation of mitoxantrone for the treatment of lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1994; 204:1903-1905
- Moore AS, London CA, Wood Ca et al: Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13:395-398
- Ballabh P, Braun A, y Nedergaard M: The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004 ;16: 1-13
- Scott-Moncrieff JCM: Plasma and cerebrospinal fluids pharmacokinetics of intravenous ARA-C (cytosine arabinoside) in the dog (thesis), West Lafayette, Indiana, 1989, Purdue University.
- Cook JR: Chemotherapy for brain tumors. *Vet Med Rep* 1990; 2:391
- Dimski DS, Cook JR: Carmustine-induced partial remission of an astrocytoma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990; 26:179
- Fulton LM, Steinberg HS: Preliminary study of lomustine in the treatment of intracranial masses in dogs following localization by imaging techniques, *Semin Vet Med Surg* 1990; 5:241
- Snyder JM, Liptiz L, Skorupsky KA, Shofer EF y Van Winkle TJ: Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2008; 22:172-177
- Czasch S, Risse K y Baumgärtner W: Central nervous system metastasis of a cutaneous epitheliotropic lymphosarcoma in a dog. *J Comp. Path* 2000; 123: 59-63
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M: Handbook of Veterinary Neurology, Elsevier Saunders, 5ª Edición, 2011 ; 81-85
- Hamilton TA, Cook JR, Braund KG, et al.: Vincristine-induced peripheral neuropathy in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:635-638.
- Selk Ghaffart M, Aldavood SJ: Transient megaesophagus following vincristine administration in a German shepherd dog: possible vincristine-induced neuropathy. *Comp Clin Pathol* 2009 18:445-447
- Abbott NJ: Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20: 131-147